

XVII SIMPOSIUM **BASES BIOLÓGICAS DEL CÁNCER E INNOVACIÓN TERAPÉUTICA**

MÁS DE 20 AÑOS A LA VANGUARDIA DE LA FORMACIÓN
EN LA BIOLOGÍA Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER

SALAMANCA, 22 Y 23 DE MAYO DE 2025

¿Cómo adaptar el manejo multidisciplinar del cáncer de pulmón a través de las diferentes etapas terapéuticas? Un reto de la oncología actual

Dr. Alejandro Olivares Hernández

Servicio de Oncología Médica

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

ANTECEDENTES PERSONALES

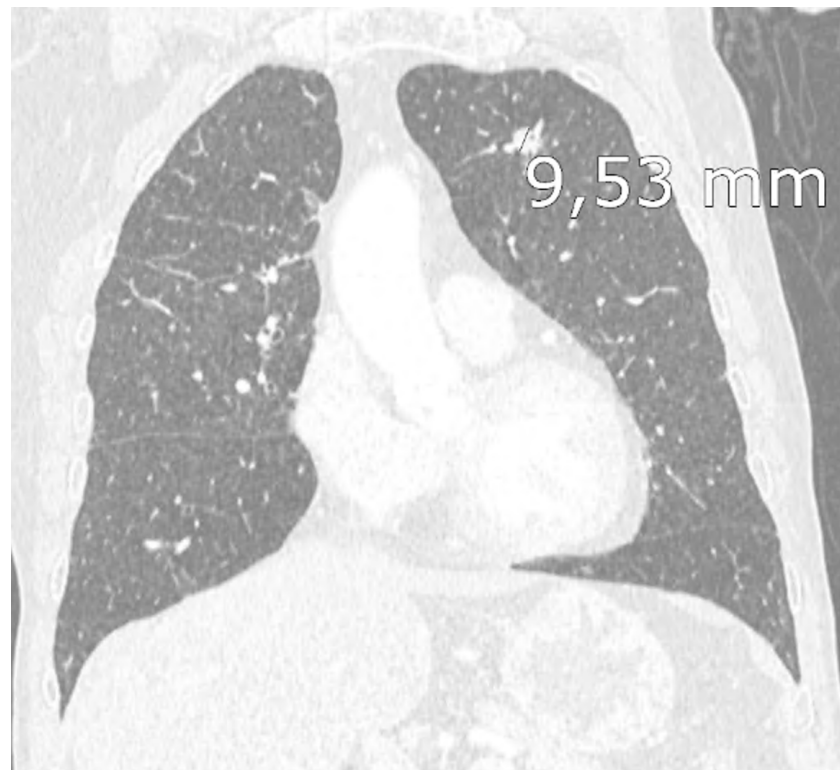
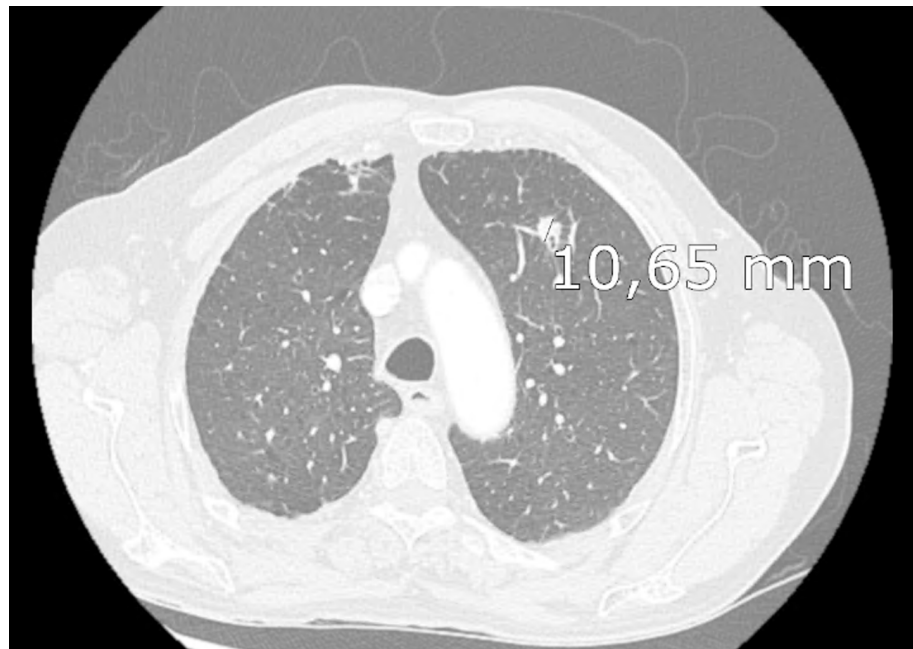
- Paciente **varón de 72 años**.
- No alergias medicamentosas conocidas.
- **Antecedentes personales:** hipertensión arterial, dislipemia y cólicos nefríticos.
- **Intervenciones quirúrgicas:** menisco de la rodilla derecha.
- **Hábitos tóxicos:** fumador hasta el diagnóstico de 1.5 paquete al día desde la juventud (IPA 70). No bebedor.
- Tratamiento habitual: enalapril 5mg cada 24 horas y atorvastatina 20mg cada 24 horas.
- **Profesión:** ganadero.
- Antecedentes familiares: hermano cáncer de colon con 72 años.



Consultó por **hemoptisis** a través del cual se hizo el estudio diagnóstico (enero de 2023)

ESTADIFICACIÓN

TC TÓRAX-ABDOMEN-PELVIS



ESTADIFICACIÓN

ECOENDOSCOPIA

- Región ganglionar 7: positiva para adenocarcinoma (p40-, TTF1+).
- Regiones exploradas 12R, 4L, 10R, 10L: negativas.

PD-L1 5%

Estudio molecular:

- Ausencia de mutaciones diana (mutación en *TP53*).



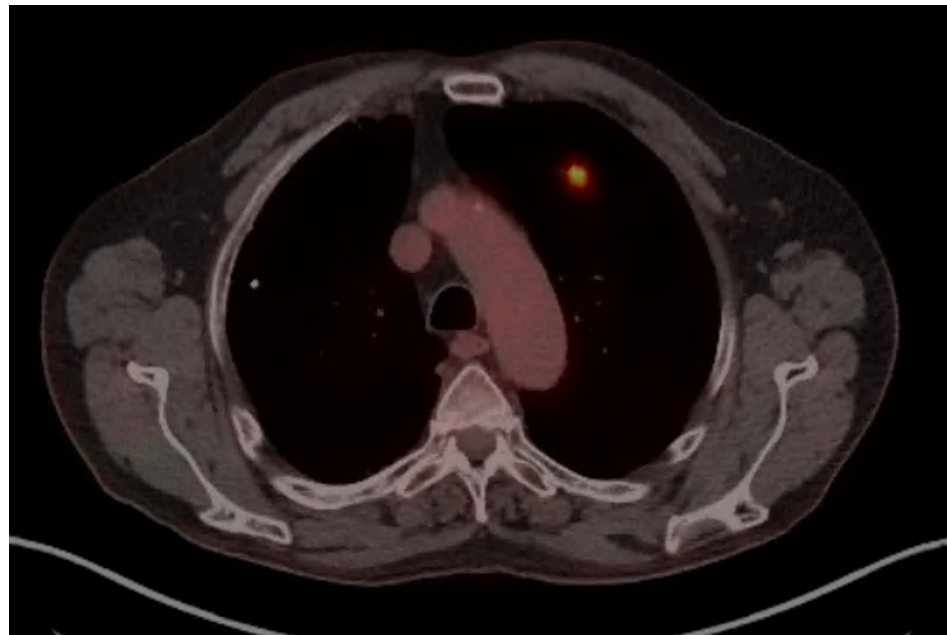
ADENOCARCINOMA DE PULMÓN T1bN2M0 (8º TNM)

¿En toda neoadyuvancia se debe realizar estudio molecular completo?

¿Sólo en adenocarcinomas?

ESTADIFICACIÓN

PET-TC



PLANTEAMIENTO TERAPÉUTICO

Opciones estándar de tratamiento:

1. Quimiorradioterapia seguida de IO de consolidación (PACIFIC)
2. Quimio-inmunoterapia neoadyuvante y cirugía

**¿CÚAL ES LA DECISIÓN TERAPÉUTICA MÁS
BENEFICIOSA PARA EL PACIENTE?**



PLANTEAMIENTO TERAPÉUTICO

Opciones estándar de tratamiento:

1. Quimiorradioterapia seguida de IO de consolidación (PACIFIC)
- 2. Quimio-inmunoterapia neoadyuvante y cirugía**

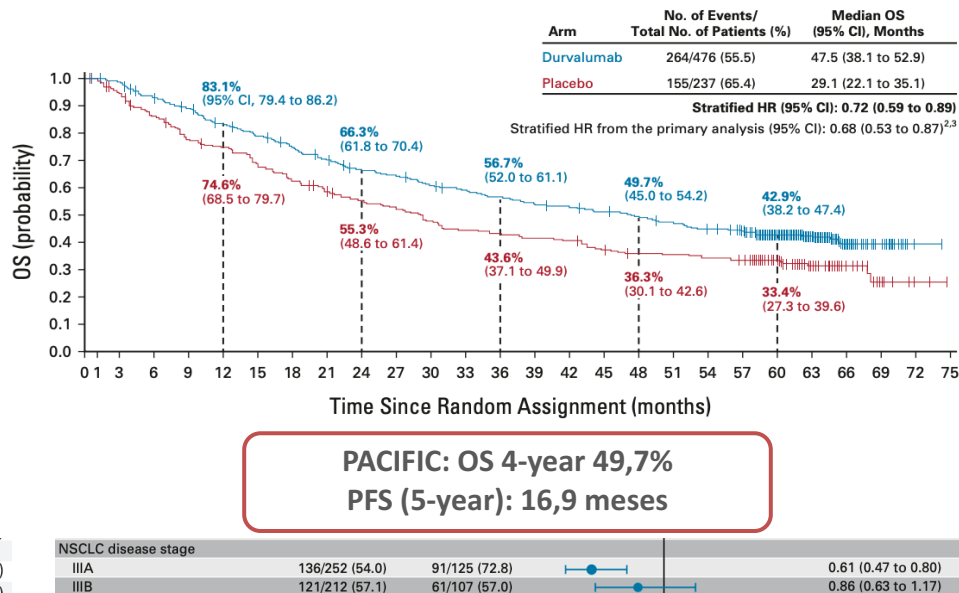
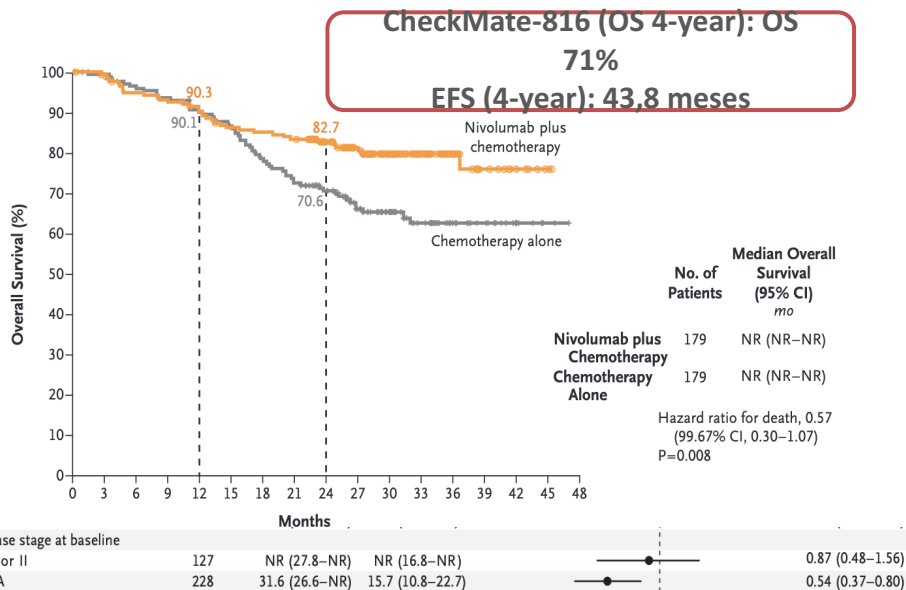
Los estudios reflejan una clara ventaja de la inducción en estadios IIB y IIIA respecto a la QT/RT.

Posibilidad de tratamiento local (QT/RT) en caso de no ser candidato a cirugía tras la inducción con QT-IO.



VENTAJAS DE LA QUIMIO-INMUNOTERAPIA

1. Reducción de la carga tumoral y facilitar resección R0.
2. Disminuir el número de ganglios positivos previo a la cirugía.
3. Estimular la respuesta inmune previamente a que se produzca una inmunosupresión post-cirugía.
4. Evaluar la respuesta patológica lo que permite evaluar la adyuvancia y el pronóstico del paciente.



ESTADIAJE 9ª EDICIÓN

N: Regional Lymph Nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar and/or intrapulmonary lymph nodes, including involvement by direct extension

N2 Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)

N2a – Single N2 station involvement

N2b – Multiple N2 station involvement

N3 Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene or supraclavicular lymph node(s)

Stage Groups of the 9th Edition of the Tumor, Node, Metastasis (TNM) Classification of Lung Cancer

9th Edition TNM Descriptors and Stages						
T/M	Categories and Descriptors	N0	N1	N2	N3	
				N2a	N2b	
T1	T1a ≤1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1 to ≤2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2 to ≤3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Visceral pleura / central invasion	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a >3 to ≤4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b >4 to ≤5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3 >5 to ≤7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Same lobe separate tumor nodules	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Ipsilateral separate tumor nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a Contralateral tumor nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Pleural / pericardial effusion, nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single extrathoracic metastasis	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Multiple metastases in 1 organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Multiple metastases in >1 organ systems	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

PLANTEAMIENTO TERAPÉUTICO

Opciones:

1. Quimiorradioterapia seguida de IO de consolidación (PACIFIC)
2. Quimio-inmunoterapia neoadyuvante y cirugía

Table A Consensus summary: areas of controversy in stage III NSCLC

	N0	N1	N2 SINGLE	N2 MULTI	N2 BULKY	N2 INVASIVE
T1-2	NOT STAGE III DISEASE	NOT STAGE III DISEASE	POTENTIALLY RESECTABLE	?	?	UNRESECTABLE
T3 size	NOT STAGE III DISEASE	RESECTABLE	POTENTIALLY RESECTABLE	?	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T3 satellite	NOT STAGE III DISEASE	POTENTIALLY RESECTABLE	POTENTIALLY RESECTABLE	?	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T3 invasion	NOT STAGE III DISEASE	POTENTIALLY RESECTABLE	?*	?	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T4 size	POTENTIALLY RESECTABLE	POTENTIALLY RESECTABLE	?	?	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T4 satellite	POTENTIALLY RESECTABLE	?*	?	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T4 invasion	?*	?*	?	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE

Comments: TN-subgroups for stage III NSCLC. The question mark "?" indicates the TN-combinations in which no consensus was achieved among respondents. Thoracic surgeons considered TN-combinations indicated with "*" as potentially resectable.

Houda I, J Thorac Oncol, 2023

PLANTEAMIENTO TERAPÉUTICO

Opciones:

1. Quimiorradioterapia seguida de IO de consolidación (PACIFIC)
2. Quimio-inmunoterapia neoadyuvante y cirugía

Table A Consensus summary: areas of controversy in stage III NSCLC

	N0	N1	N2 SINGLE	N2 MULTI	N2 BULKY	N2 INVASIVE
T1-2	NOT STAGE III DISEASE	NOT STAGE III DISEASE	POTENTIALLY RESECTABLE	?	?	UNRESECTABLE
T3 size	NOT STAGE III DISEASE	RESECTABLE	POTENTIALLY RESECTABLE	?	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T3 satellite	NOT STAGE III DISEASE	POTENTIALLY RESECTABLE	POTENTIALLY RESECTABLE	?	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T3 invasion	NOT STAGE III DISEASE	POTENTIALLY RESECTABLE	?*	?	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T4 size	POTENTIALLY RESECTABLE	POTENTIALLY RESECTABLE	?	?	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T4 satellite	POTENTIALLY RESECTABLE	?*	?	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T4 invasion	?*	?*	?	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE

Comments: TN-subgroups for stage III NSCLC. The question mark "?" indicates the TN-combinations in which no consensus was achieved among respondents. Thoracic surgeons considered TN-combinations indicated with "*" as potentially resectable.

Houda I, J Thorac Oncol, 2023

PLANTEAMIENTO TERAPÉUTICO

Opciones:

1. Quimiorradioterapia con o sin inmunomodulación (PACIFIC)
2. Quimio-inmunoterapia con o sin inmunomodulación

Table A Consensus summary: areas of controversy in

	N0	N1	MULTI	N2 BULKY	N2 INVASIVE
T1-2	NOT STAGE III DISEASE	NOT STAGE III DISEASE	?	?	UNRESECTABLE
T3 size	NOT STAGE III DISEASE	RESECTABLE	?	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T3 satellite	NOT STAGE III DISEASE	POTENTIALLY RESECTABLE	?	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T3 invasion	NOT STAGE III DISEASE	?	?	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T4 size	POTENTIALLY RESECTABLE	POTENTIALLY RESECTABLE	?	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T4 s					TABLE
T4 in					TABLE

LOS DOS PUNTOS CLAVE SON LA:

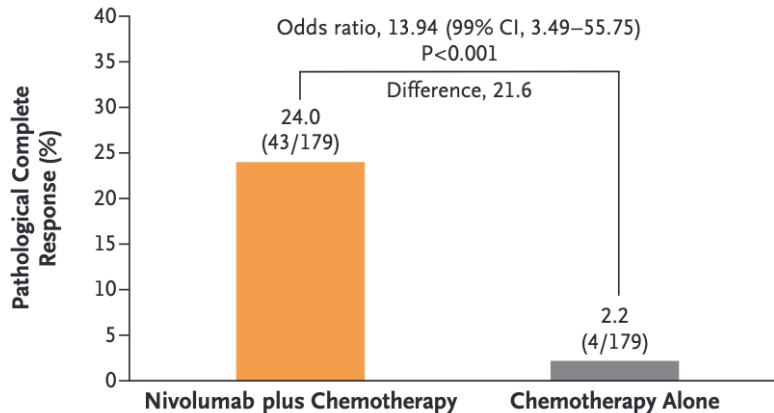
- OPERABILIDAD
- RESECABILIDAD

Comit
respon

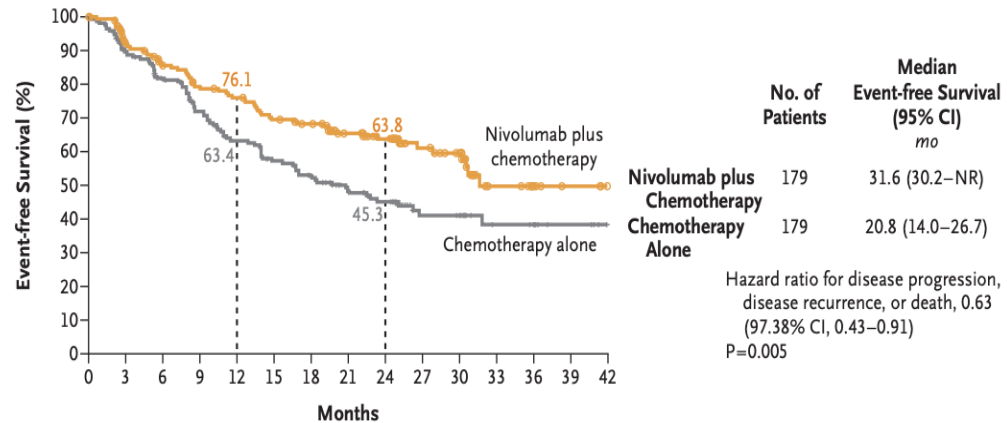
Houda I, J Thorac Oncol, 2023

PLANTEAMIENTO TERAPÉUTICO

- Comité multidisciplinar: neoadyuvancia con QT-IO y cirugía si respuesta.
- CBDCA-paclitaxel-nivolumab (AUC5 + 175mg/m² + 360mg / 3 semanas) con buena tolerancia.
 - C1 febrero de 2023
 - C2 inicio de marzo de 2023
 - C3 final de marzo de 2023



Ensayo clínico CheckMate-816



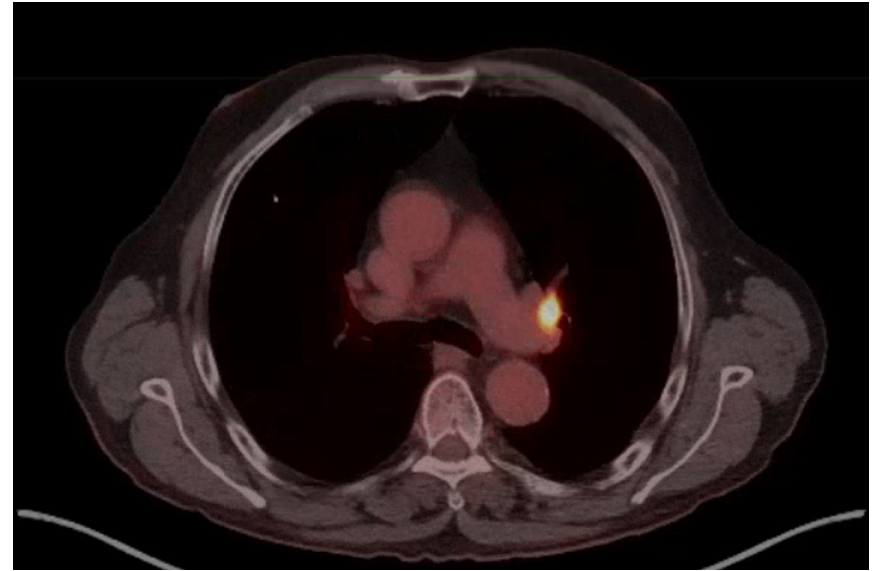
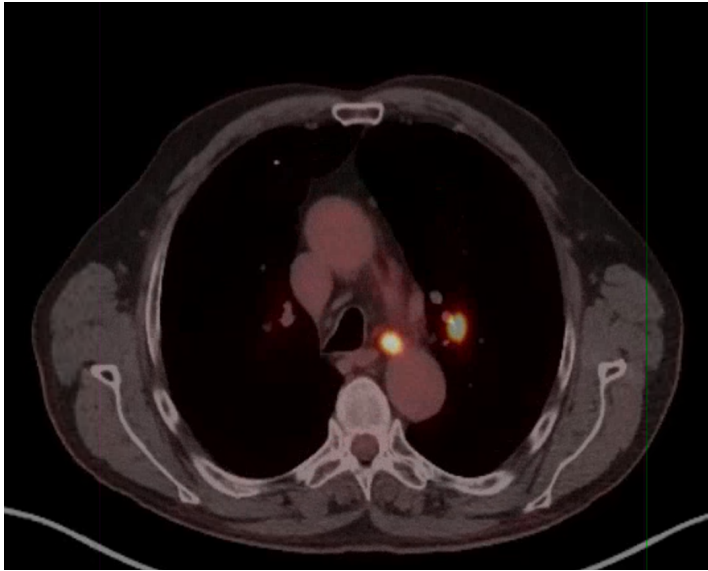
PET-TC TRAS NEOADYUVANCIA

- Respuesta parcial ganglionar y completa del primario



PET-TC TRAS NEOADYUVANCIA

¿VALOR DEL PET-TC EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE?



- Valor de los criterios PERCIST en la respuesta a la inmunoterapia es dudoso.
- Dificultad para diferenciar inflamación residual de enfermedad activa.

CIRUGÍA

- Cirugía (mayo de 2023): lobectomía LSI + linfadenectomía.
- Anatomía patológica:
 - Adenocarcinoma de pulmón (TTF1+)
 - **ypT1aypN2 (respuesta global del 80%)**
 - Respeta pleural visceral
 - Invasión linfo-vascular
 - R0
 - PD-L1 10%

¿TERAPIA POSTERIOR?

1. Seguimiento
2. Nivolumab 6 meses
3. Nivolumab 12 meses

¿NADIM II?

CheckMate-77T

TERAPIAS POSTERIORES

	Neoadjuvant therapy only	Adjuvant therapy only		Perioperative therapy		
ICI	Nivolumab	Atezolizumab	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Durvalumab	Nivolumab
Clinical trial	CheckMate-816	IMpower010	KEYNOTE-091	KEYNOTE-671	AEGEAN	CheckMate-77T
Stage	IB*-IIIA	II-IIIA	IB*-IIIA	II-IIIB	II-IIIB	II-IIIB
Treatment/indication	Concurrently with platinum-based CT × 3 cycles	Following adjuvant CT	Following adjuvant CT	Concurrently with platinum-based CT × 4 cycles → adjuvant pembrolizumab × 1 year	Concurrently with platinum-based CT × 4 cycles → adjuvant durvalumab × 1 year	Concurrently with platinum-based CT × 4 cycles → adjuvant nivolumab × 1 year
PD-L1 TPS score	Any	≥ 1%	Any	Any	Any	Any
Included EGFR/ALK	No	Yes	Yes	Yes	Yes but amended to exclude	No
Primary endpoint(s)	EFS, pCR	DFS	DFS	EFS, OS	EFS, pCR	EFS
DFS or EFS HR [95% CI]	0.66 [0.49, 0.90]	0.66 [0.50, 0.88]	0.76 [0.63, 0.91]	0.58 [0.46, 0.72]	0.68 [0.53, 0.88]	0.58 [0.42, 0.81]
OS HR [95% CI]	0.71 [0.47, 1.07]	0.77 [0.56, 1.06]	0.87 [0.67, 1.15]	0.72 [0.56, 0.93]	N/A	N/A
pCR	24% vs 2% ($P < .001$)	N/A	N/A	18% vs 4%	17% vs 4% ($P < .001$)	25% vs 5%
Date of FDA approval	March 2022 ¹	October 2021 ²	January 2023 ³	October 2023 ⁴	August 2024 ⁵	October 2024

TERAPIAS POSTERIORES (COMPARATIVA EFS ENSAYOS CLÍNICOS FASE 3)

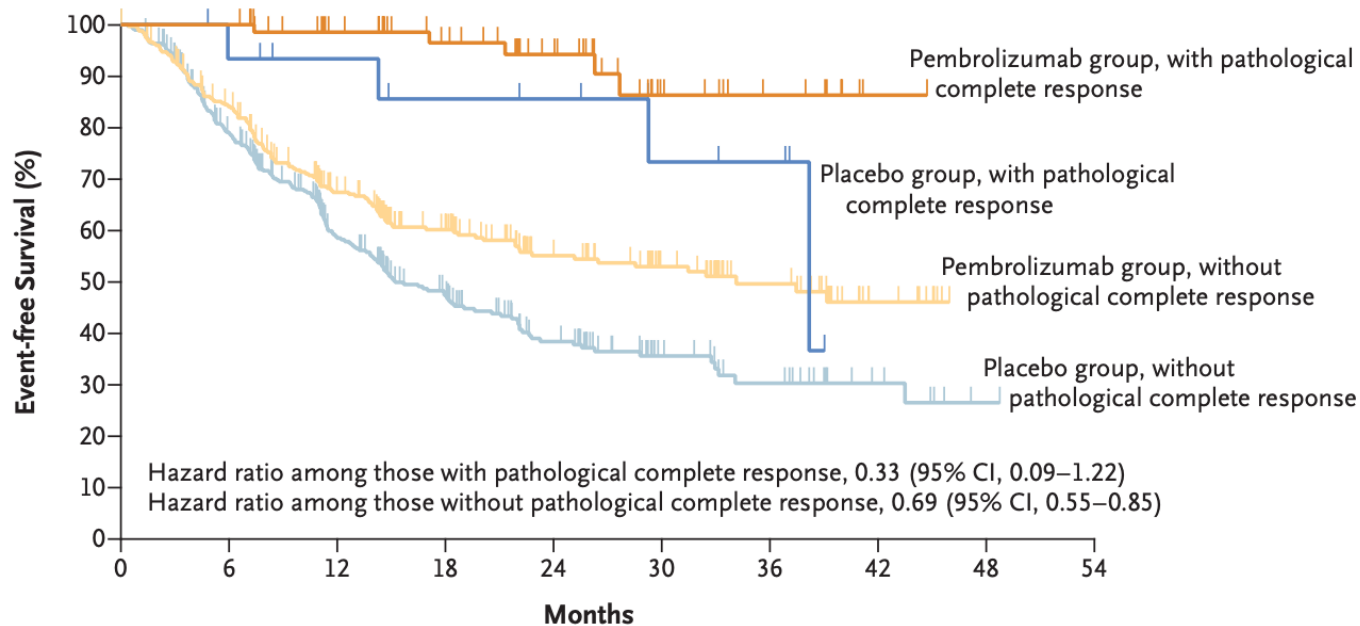
Ensayo clínico	EFS IO	EFS placebo	HR	IC 95%
CheckMate-816	31,6m	20,8m	0,63	0,43-0,91
CheckMate-77T	NR	18,4m	0,58	0,42-0,81
KEYNOTE-671	NR	17,0m	0,58	0,46-0,72
AEGEAN	NR	25,9m	0,68	0,53-0,88

Estudios no comparables:

- Diferentes porcentajes de estadios (AEGEAN > IIIB)
- CM77T > edad
- AEGEAN y KN671 > PD-L1 $\geq 50\%$

¿EFS SEGÚN pCR?

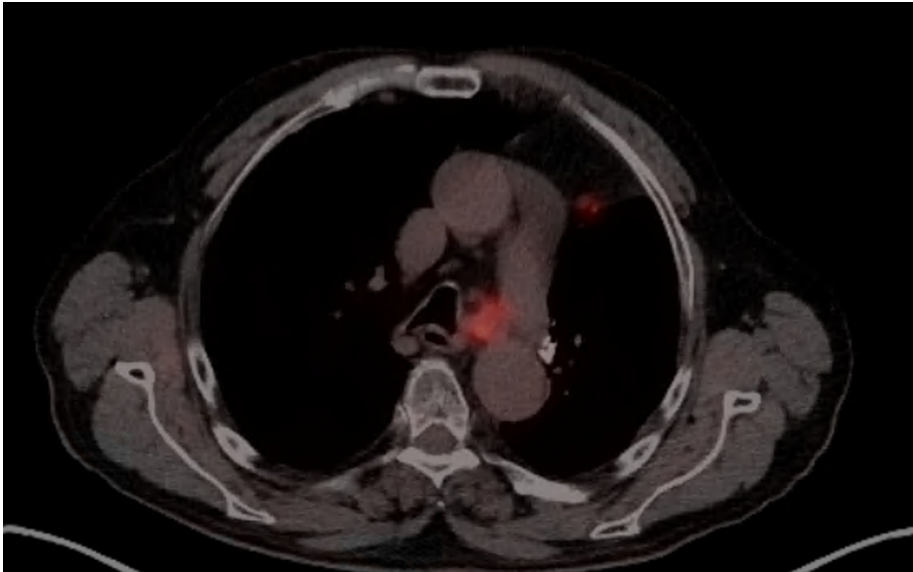
B Event-free Survival According to Pathological Complete Response



KEYNOTE-671

EVOLUCIÓN CLÍNICA

- Se decidió seguimiento del paciente.
- Seguimiento hasta abril de 2024 donde se objetiva en TC de reevaluación recidiva ganglionar mediastínica (4L+) confirmada histológicamente.



Anatomía patológica 4L:
Positiva adenocarcinoma PD-L1 10%

¿TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA MEDIASTÍNICA?

1. Radioterapia mediastínica y seguimiento.
2. Quimiorradioterapia ¿similar esquema de quimioterapia al previo?
¿Inmunoterapia posterior?
3. Quimio-inmunoterapia ¿menor toxicidad y posible respuesta favorable dada respuesta patológica previa del 80%?



¿TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA MEDIASTÍNICA?

1. Radioterapia mediastínica y seguimiento.
2. Quimiorradioterapia ¿similar esquema de quimioterapia al previo?
¿Inmunoterapia posterior?
3. Quimio-inmunoterapia ¿menor toxicidad y posible respuesta favorable dada respuesta patológica previa del 80%?

**¿CUÁL ES EL VALOR DE LA RT O QT/RT
TRAS UNA QT-IO DE INDUCCIÓN?**

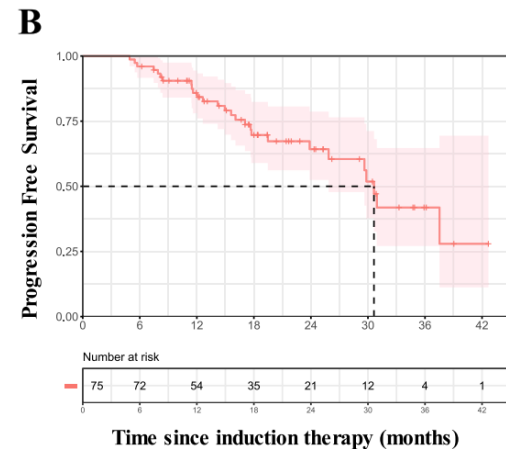
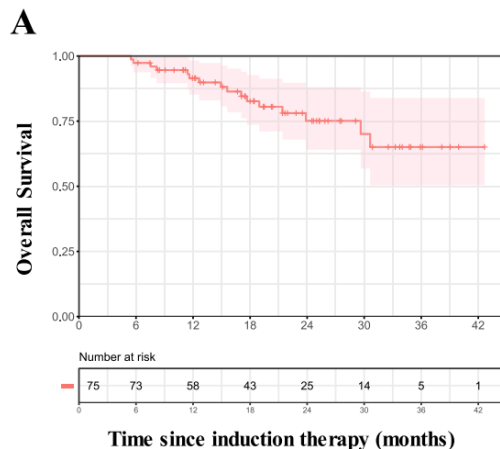


QT/RT TRAS UNA QUIMIO-INMUNOTERAPIA DE INDUCCIÓN

1. **Wang et al, IJROBP 2023:** tasa de respuesta del 70% y reducción del volumen a radiar en un 60% de los pacientes en enfermedad N2 bulky tras dos ciclos de QT-IO (n=75).

Induction Immune Checkpoint Inhibitors and Chemotherapy Before Definitive Chemoradiation Therapy for Patients With Bulky Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer

**Tasa de neumonitis
grado ≥ 2 : 34,7%**



QT/RT TRAS UNA QUIMIO-INMUNOTERAPIA DE INDUCCIÓN

1. **Wang et al, IJROBP 2023:** tasa de respuesta del 70% y reducción del volumen a radiar en un 60% de los pacientes en enfermedad N2 bulky tras dos ciclos de QT-IO (n=75).

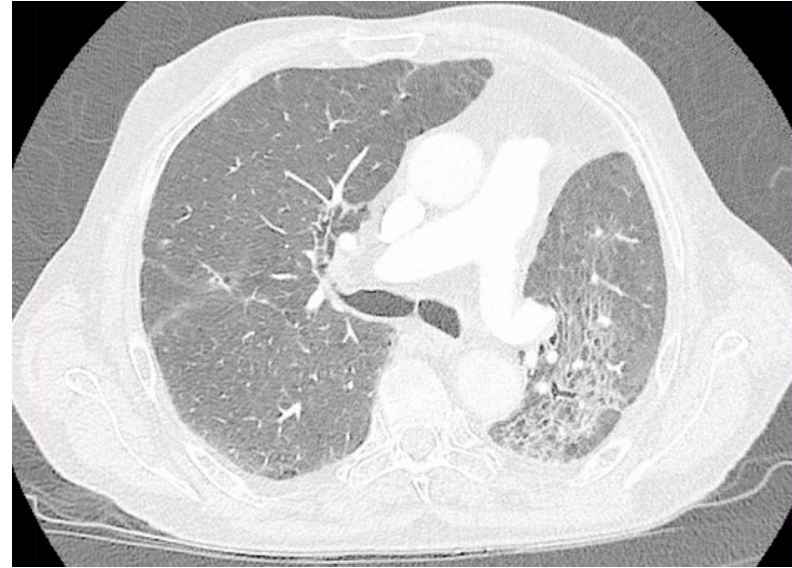
Base racional para una QT/RT tras una QT-IO:

1. Cambios del microambiente tumoral tras una QT-IO que pueden inducir respuesta a RT.
2. Disminución del volumen de tratamiento de RT.
3. **Posibilidad de un doble tratamiento local:**
 - Si resecabilidad: cirugía.
 - Si no resecabilidad: QT/RT

Principal desventaja: alta tasa de neumonitis (los estudios indican que si se prevé una QT/RT la inducción es preferible con dos ciclos).

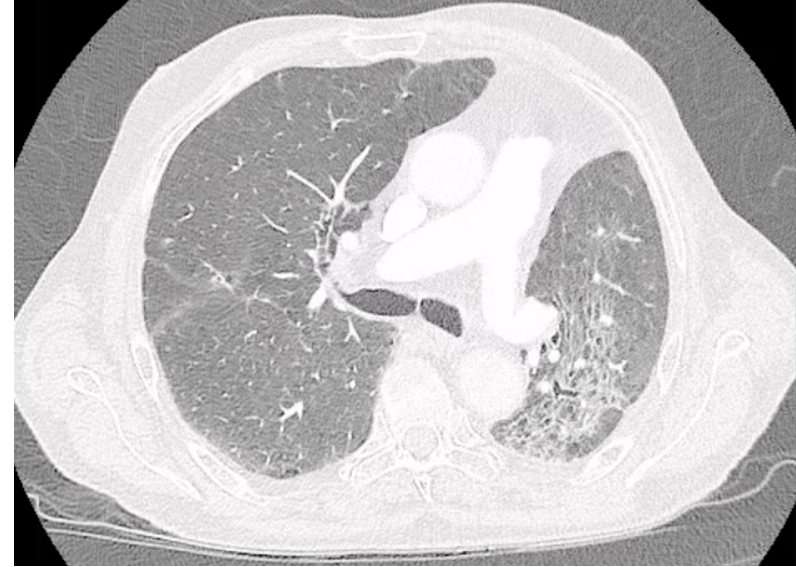
EVOLUCIÓN CLÍNICA

- Se decidió **quimiorradioterapia** (CBDCA-paclitaxel esquema semanal), fin junio de 2024.
- A la semana de finalizar tratamiento toxicidad hematológica grado 3 e ingreso por infección respiratoria con requerimiento de oxigenoterapia (recuperación tras 10 días de ingreso).
- **TC TAP: respuesta completa y signos de neumonitis rádica.**
- Se decidió **seguimiento.**



EVOLUCIÓN CLÍNICA

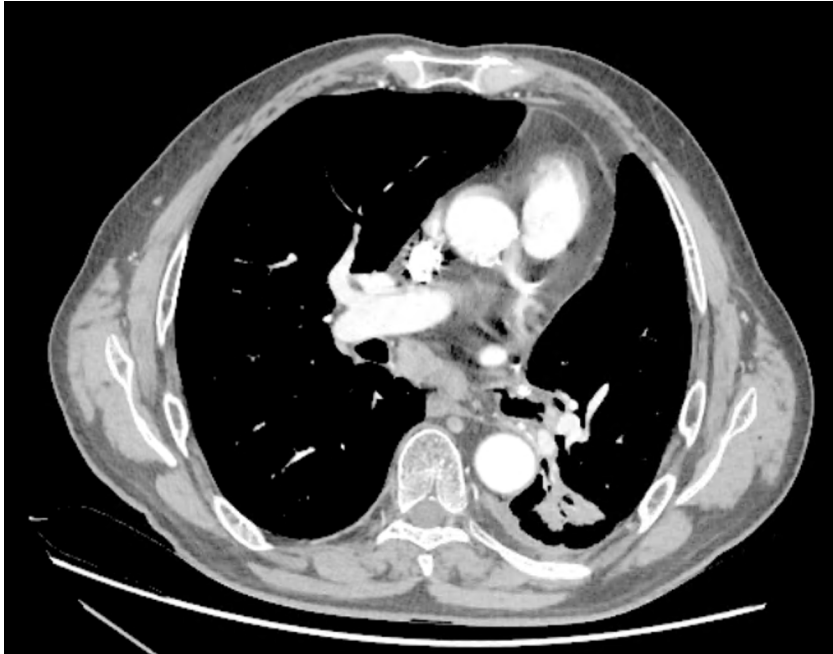
- Se decidió **quimiorradioterapia** (CBDCA-paclitaxel esquema semanal), fin junio de 2024.
- A la semana de finalizar tratamiento toxicidad hematológica grado 3 e ingreso por infección respiratoria con requerimiento de oxigenoterapia (recuperación tras 10 días de ingreso).
- **TC TAP: respuesta completa y signos de neumonitis rádica.**
- Se decidió **seguimiento.**



¿TRAS QT-IO DE INDUCCIÓN Y POSTERIOR QT/RT SE DEBE REALIZAR CONSOLIDACIÓN CON IO (PACIFIC)?

EVOLUCIÓN CLÍNICA

- Seguimiento sin recidiva hasta **marzo de 2025**.
- Recidiva pleural, ganglionar mediastínica e implante muscular (dorsal ancho).



¿TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA METASTÁSICA?

Resumen:

1L QT-IO inducción feb-23 a marzo-23 (tres ciclos) y cirugía (lobectomía LSI mayo/23)

2L Recidiva ganglionar mediastínica, QT/RT mayo-junio/24.

>>> Actualmente recidiva metastásica pleural y muscular.

1. Estándar en metastásico PD-L1<50%: QT-IO (KN189/KN407 o CM9LA o EM-L3)
2. Inmunoterapia monoterapia 2L: pembrolizumab, nivolumab o atezolizumab.
3. Otros



¿TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA METASTÁSICA?

Resumen:

1L QT-IO inducción feb-23 a marzo-23 (tres ciclos) y cirugía (lobectomía LSI mayo/23)

2L Recidiva ganglionar mediastínica, QT/RT mayo-junio/24.

>>> Actualmente recidiva metastásica pleural y muscular.

Inició 2L con nivolumab (marzo/25). Pendiente reevaluación.

Decisión basada en:

1. Continuación de los signos de neumonitis en TC.
2. Dos recidivas a QT basada en dobletes de platino.
3. ¿Posible mayor respuesta a IO tras RT?

CONCLUSIONES

- La **neoadyuvancia con quimio-inmunoterapia** se ha convertido en el **pilar del tratamiento del CPNM estadio IIIA/B**.
- Esta terapia permite en caso de un fracaso con la inducción o una posterior recidiva el tratamiento con **QT/RT con una doble opción local** para los pacientes.
- Dados los avances actuales en CPNM es cada día más fundamental la **individualización de los tratamientos** de los pacientes.



MUCHAS GRACIAS A TODOS

email: aolivares@saludcastillayleon.es